



TITLE:

A plant-derived nucleic acid protects mice from respiratory viruses in an IFN-I-dependent and independent manner(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

Kasumba, Muhandwa Dacquin

CITATION:

Kasumba, Muhandwa Dacquin. A plant-derived nucleic acid protects mice from respiratory viruses in an IFN-I-dependent and independent manner. 京都大学, 2017, 博士(生命科学)

ISSUE DATE:

2017-11-24

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k20782>

RIGHT:

(続紙 1)

京都大学	博士（生命科学）	氏名	Dacquín M. Kasumba
論文題目	A plant-derived nucleic acid protects mice from respiratory viruses in an IFN-I-dependent and independent manner（植物由来の核酸はマウスの呼吸器系ウイルス感染においてI型IFN依存、非依存の免疫応答を誘導する）		
<p>（論文内容の要旨）</p> <p>病原体分子パターン（Pathogen-associated molecular pattern）は高等動物において自然免疫応答を誘導する分子群に共通な分子構造である。ウイルス感染時には、ウイルス由来の二重鎖RNAは主要な病原体分子パターンとして認識され、インターフェロン産生をはじめとする抗ウイルス応答が誘導される。人工合成した二重鎖RNAを用いて抗ウイルス免疫応答を誘導することも可能であるが、化学合成、鋳型依存の酵素によるRNA合成では高分子の二重鎖RNAを得ることは困難である。鋳型非依存性の酵素を用いて合成されるポリI:Cはしばしば免疫応答の活性化に用いられるが、天然には存在しない分子であること、その立体構造が明らかになっていないことから安全性が危惧される。これらの問題を解決する一つの方法として、天然に存在する米糠由来の高分子二重鎖RNA（rice bran dsRNA, rb-dsRNA）に着目して本研究を行った。まず、rb-dsRNAはI型インターフェロン（IFN-I）及びインターフェロン誘導遺伝子群を誘導することを、細胞培養、マウス個体を用いた実験で検証した。マウス肺では肺胞マクロファージが主としてrb-dsRNAに応答してIFN-Iを産生することを明らかにした。rb-dsRNAを経鼻投与し、呼吸器系ウイルスであるインフルエンザウイルスによるチャレンジを行ったところ、ウイルス増殖、感染による肺組織の破壊、個体の死が劇的に抑制されることが判明した。またこのときMDA5-IPS-1経路およびTLR3-TRIF経路のシグナルが重要であることを明らかにした。興味深いことにIFN-Iの受容体の欠損マウスでは抗ウイルス応答が減弱するものの、残存する活性が観察され、これはカスパーゼ1に依存したものであった。カスパーゼ1はIL-1βの成熟を触媒する酵素であるが、IL-1β自体はrb-dsRNAによる抗ウイルス応答には寄与していないことが明らかとなった。一方、TRIFによるシグナルの下流で活性化されたカスパーゼ1はガスダーミンDの切断を伴うピロプトーシス様の細胞死を肺胞マクロファージに誘導すること、更にこの過程が高ウイルス活性に寄与することを明らかにした。以上より、rb-dsRNAは抗ウイルス応答を誘導する活性を有していること、マウスにおいては致死的な呼吸器ウイルス感染から防御する活性を示すことが明らかとなった。その作用にはIFN-I依存性の機構とIFN-I非依存性の機構が存在していた。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

本論文では免疫応答誘導物質としてあまり注目されていなかったイネ由来の糠に含まれる二重鎖RNA (rb-dsRNA) の抗ウイルス活性の解析を行ったものである。rb-dsRNAは細胞培養、マウス個体においてIFN-Iをはじめ炎症性サイトカイン類、ケモカイン類、インターフェロン誘導遺伝子など様々な免疫関連の遺伝子発現を誘導することを見出した。これらの遺伝子発現は一樣ではなく、其々異なったキネティックスで誘導され、rb-dsRNAによる免疫誘導が単純なものではなく一連のカスケードの活性化を含むことを示唆しており、後続研究に有用な知見である。またrb-dsRNAを経鼻投与によってマウスに強いウイルス増殖抑制活性を誘導することを示した。特に致死量のインフルエンザウイルスの感染を防御し、生存率を上げることが可能であることが判明した。この系での死因である肺の出血を伴う炎症・組織破壊がrb-dsRNA投与によって顕著に防がれたことが原因と考えられた。予測されるように抗ウイルス活性の一部はIFN-Iの直接作用によるものであることがIFN-I受容体ノックアウトマウスを用いた実験で証明された。一方で残る活性はIFN-I非依存性であることから、一連の解析を行っている。その結果、このシグナル系はカスパーゼ1の活性化に依存していること、さらにその結果誘導されるピロプトーシス様の細胞死を伴うものであることが判明した。しかしカスパーゼ1によって活性化されるIL-1 β には依存していなかった。カスパーゼ1依存性のシグナルがどのように抗ウイルス活性に貢献しているのか詳細は不明であるが、rb-dsRNAによる新規の免疫応答の発見であった。マウスを用いた実験結果から人への応用までは長い道のりではあるが、植物由来の核酸を用いた独創的な研究であると評価する。単に天然物がウイルス感染に対する防御活性があることを示すだけではなく、シグナル伝達の詳細を明らかにしている点も評価できる。実験に多くの種類のノックアウトマウスを用いるなど、詳細にわたっており、多くのデータを基にした着実な研究である。一方、実用化に向けて、抗ウイルス効果の持続期間、過剰の炎症応答の可能性など新たな課題を明らかにすることができた。

以上より、本論文は生命科学に関する高度で幅広い学識、専攻分野における優れた研究能力、そして生命科学の理解・発展に寄与する新しい発見もしくは概念等が示されており、論理的かつ一貫性をもって記述されているので博士(生命科学)の学位論文として価値あるものと判断した。さらに平成29年10月5日に執り行われた公聴会にて論文内容および当該分野の学問的知識に関する口頭試問を行い、その結果、合格と認めた。

論文内容の要旨及び審査の結果の要旨は、本学学術情報リポジトリに掲載し、公表とする。特許申請、雑誌掲載等の関係により、学位授与後即日公表することに支障がある場合は、以下に公表可能とする日付を記入すること。(ただし、学位規則第8条の規定により、猶予期間は学位授与日から3ヶ月以内を記入すること。)

要旨公開可能日： 年 月 日